

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

5/5/1

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009216381

WPI Acc No: 1992-343803/199242

XRAM Acc No: C92-152747

New oral prepn., disintegrated at inferior digestive organs - contains
main agent e.g. low mol. polypeptide and oily substance and is covered by
chitosan-cellulose@ base

Patent Assignee: TEIKOKU SEIYAKU KK (TEIK-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 4247026	A	19920903	JP 9132477	A	19910131	199242 B
JP 3181062	B2	20010703	JP 9132477	A	19910131	200139

Priority Applications (No Type Date): JP 9132477 A 19910131

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 4247026	A	5	A61K-009/48	
JP 3181062	B2	5	A61K-009/48	Previous Publ. patent JP 4247026

Abstract (Basic): JP 4247026 A

The prepn. consists of main agents and oily substance, whose surface is protected by chitosan, cellulose, or chitosan-cellulose base. Examples of chitosan, cellulose or chitosan-cellulose bases are hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), cellulose acetate phthalate (CAP), hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), chitosan and their mixt., pref. chitosan. Examples of polypeptide contained as a main drug are low molecular polypeptide such as insulin, angiotensin, vasopressin, desmopressin, LH-RH, somatostatin, calcitonin, glucagon, oxytocin, gastrin, somatomedin, etc. Examples of antipyretic agent and analgesic contained as main drugs are indomethacin, hydrocortisone, ibuprofen, salazosulphapyridine, etc. Examples of oily base are glycerol esters of 6-30C fatty acid and olive oil, peanut oil, coconut oil, soybean and rapeseed oil. Pref. the agent is formulated as capsules, tablets, pills, granules, fine granules, etc.

USE/ADVANTAGE - The main agents reach the inferior digestive organs in a stable condition, and show effective medical activit

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; ORAL; PREPARATION; DISINTEGRATE; INFERIOR; DIGEST; ORGAN;

CONTAIN; MAIN; AGENT; LOW; MOLECULAR; POLYPEPTIDE; OIL; SUBSTANCE; COVER;

CHITOSAN; CELLULOSE; BASE

Derwent Class: A96; B07

International Patent Class (Main): A61K-009/48

International Patent Class (Additional): A61K-009/16; A61K-009/30;

A61K-037/24; A61K-038/22; A61K-047/14; A61K-047/36; A61K-047/38;

A61K-047/44

File Segment: CPI

[11] JP 4-247026 A
[43] Publication Date: September 3, 1992
[21] Japanese Patent Application No. 3-32477
[22] Filing Date: January 31, 1991
[71] Applicant: TEIKOKU SEIYAKU K.K.
[72] Inventors: T. TAKAGI et al.
[54] Title of the Invention:
ORAL AGENT DISINTEGRATING IN LOWER PART OF
DIGESTIVE TRACT

* * * * *

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-247026

(43) 公開日 平成4年(1992)9月3日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/48		B 7329-4 C		
37/24		8317-4 C		
47/36		D 7329-4 C		
47/38		D 7329-4 C		
47/44		B 7329-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平3-32477	(71) 出願人	000215958 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地
(22) 出願日	平成3年(1991)1月31日	(72) 発明者	高木 敏光 香川県大川郡大内町三本松591-13
		(72) 発明者	松原 智子 香川県高松市木太町3772-9
		(72) 発明者	佐幸 誠一 徳島県阿南市横見町中川原21-1
		(72) 発明者	多田 千代美 香川県木田郡三木町田中4035-2
		(74) 代理人	弁理士 植木 久一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 下部消化管崩壊経口製剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、各種主薬が下部消化管まで安定した状態で到達し、該主薬が最も有効に薬理作用を示す様な形態に製剤化した下部消化管崩壊経口製剤を提供することを目的とする。

【構成】 本発明の下部消化管崩壊経口製剤は、下部消化管で吸収されて薬理作用を示す主薬を含む下部消化管崩壊経口製剤であって、少なくとも主薬および油性基剤を用いて作製した油性製剤の外層を、キトサン系、セルロース系またはキトサン-セルロース系基剤を含む材料で保護したものである点を構成要旨とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下部消化管で吸収されて薬理作用を示す主薬を含む下部消化管崩壊経口製剤であって、少なくとも前記主薬および油性基剤を用いて作製した油性製剤の外層を、キトサン系、セルロース系またはキトサン-セルロース系基剤を含む材料で保護したものであることを特徴とする下部消化管崩壊経口製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、下部消化管で吸収されて薬理作用を示す主薬を含む経口投与製剤を、下部消化管で崩壊させる為の下部消化管崩壊経口製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】医薬品の分野においては、経口投与された後主薬の胃や小腸での放出を抑制し、大腸等の下部消化管に到達させる為の製剤技術が検討されている。例えばインスリンやカルシトニンなどの生理活性ポリペプチドホルモン（以下、単にポリペプチドと言うことがある）は、胃液やペプシンおよびトリプシンなどの小腸内プロテアーゼにより容易に分解される水溶性の高分子化合物であるので、これらのポリペプチドがそのままの状態では経口投与されたときには、上記プロテアーゼによって分解されて消化管粘膜から安定に吸収されることは殆んどなく、従って有効な薬理作用を期待することができない。上記プロテアーゼ等による分解を受けることなく、ポリペプチドを下部消化管で吸収させる為にも下部消化管崩壊経口製剤の開発に意義がある。また潰瘍性大腸炎やクローン病等の下部消化管疾患に有効な主薬を、副作用を発生させることなく潰瘍部位に直接的に投与するという観点からも意義がある。

【0003】上記各種主薬は、注腸投与の形態の製剤も開発されているが、操作が煩雑であるという実用上の不便さがあり、結果として患者への負担が大きくなるという欠点がある。こうしたことから、できるだけ経口投与の形態であることが望まれる。

【0004】下記消化管崩壊製剤を経口投与の形態とする場合に重要な点は、腸内プロテアーゼ等による影響を受けることなく主薬が安定な状態で下部消化管に到達することである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明はこうした状況のもとになされたものであって、その目的は、前記主薬が安定な状態で下部消化管に到達して最も有効に薬理作用を示す様な形態に製剤化した下部消化管崩壊経口製剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成し得た本発明とは、下部消化管で吸収された薬理作用を示す主薬を含む下部消化管崩壊経口製剤であって、少なくとも前記

主薬および油性基剤を用いて作製した油性製剤の外層をキトサン系、セルロース系またはキトサン-セルロース系基剤を含む材料で保護したものである点に要旨を有する下部消化管崩壊経口製剤である。

【0007】

【作用】キトサン系、セルロース系またはキトサン-セルロース系基剤は、これまでも製剤のコーティング素材若しくはカプセル素材として使用されてきた。特にキトサンは近年注目を集めており、キトサンを用いたカプセル化法が種々提案されている（例えば特開昭60-78634号、同61-153135号等）。上記各種基剤を用いて主薬を胃や小腸を通過させることができるのも知られている。本発明者らは、こうした背景のもとでこれらの基剤を製剤のコーティング剤若しくはカプセル剤として使用することを前提とし、下部消化管で崩壊する経口製剤の最適な形態について検討を重ねてきた。

【0008】上記基剤は、下部消化管崩壊経口製剤を胃や小腸を通過させるのに有用であることは上述した通りであるが、それらの物性上ある程度の吸水や吸湿は避けることができない。従って、キトサン系、セルロース系またはキトサン-セルロース系基剤をコーティング素材若しくはカプセル素材として下部消化管崩壊経口製剤を作製すると、経口投与された後目的の消化管部位に至るまでの消化管移動時間内に（通常10時間以上）、上記基剤が吸水若しくは吸湿し、内包されている製剤（即ち主薬）の安定性が著しく損なわれることになる。

【0009】そこで本発明者らはこうした点を考慮しつつ、更に鋭意研究を重ねた。その結果、内包する製剤を、少なくとも主薬と油性製剤を用いて作製した油性製剤とすればよいことを見出し、本発明を完成した。即ち内部を油性製剤とすれば、外層のキトサン系、セルロース系またはキトサン-セルロース系基剤が吸水・吸湿しても内部の製剤の安定性が損なわれることはなく、また下部消化管における主薬の吸収の点でも問題はない。以下更に詳しく説明する。

【0010】本発明で用いるキトサン系、セルロース系またはキトサン-セルロース系基剤としては、具体的には例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、キトサン並びにこれらの混合物等が挙げられるが、特に好ましいのはキトサンである。

【0011】本発明の下部消化管崩壊経口製剤は、後に詳述する油性製剤の外層を、キトサン系、セルロース系またはキトサン-セルロース系基剤で保護したものであるが、「保護する」の意味するところは、上記の趣旨から明らかな様に、油性製剤の外層をキトサン-セルロース系基剤でコーティングしたり、或はキトサン-セルロ

ース系基剤で作製したカプセル殻中に油性製剤を封入したりする等、いずれも含むものである。

【0012】本発明の下部消化管崩壊経口製剤中に主薬として含有され得るポリペプチドとしては様々なものが挙げられるが、比較的分子量の低いポリペプチドであることが好ましい。この様なポリペプチドとしては、インスリン、アンギオテンシン、バソプレシン、デスマプレシン、LH-RH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）、ソマトスタチン、カルシトニン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、ソマトメジン、セクレチン、h-ANP（ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド）、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）、MSH（黒色素細胞刺激ホルモン）、 β -エンドルフィン、ムラミルジペプチド、エンケファリン、ニューロテンシン、ボンベシン、VIP（血管作用性腸ペプチド）、CKK-8（コレシストキニン-8）、PTH（副甲状腺ホルモン）、CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）、TRH（チロトロピン放出ホルモン）、エンドセリンおよびこれらの誘導体等が挙げられる。

【0013】上記ポリペプチドには、天然のポリペプチドのみならず、薬理学的に活性な誘導体およびこれらの類似体も含まれる。従って、たとえば本発明で対象とするカルシトニンには、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ウナギカルシトニンおよびニワトリカルシトニンなどの天然に存在する生成物のみならず、[Asul, 7] -ウナギカルシトニン（エルカトニン）のような類似体も含まれる。

【0014】本発明で用いることのできる主薬としては、上記各種のポリペプチドの他、解熱剤、鎮痛剤等様々なものが挙げられるのは前述した通りであるが、この様なものの具体例としてインドメタシン、ハイドロコチゾン、イブプロフェン、サラゾピリン等がある。

【0015】上記主薬は、油性基剤を用いて安定化されて油性剤とされるが、用いることのできる油性基剤としては、例えばミグリオール、ウイテップゾール（いずれもダイナマイトノーベル製）、SB（太陽油脂社製）、パナセード（日本油脂社製）等の商品名で知られるエステル（いずれも炭素数6~30の脂肪酸とグリセロールのエステル）等を挙げることができる。またオリーブ油、ラッカセイ油、ヤシ油、大豆油、ナタネ油、綿実油、ゴマ油、トウモロコシ油、ツバキ油、カカオ油、豚油、牛脂も油性基剤として用いることができる。上述した油性基剤は単独若しくは2種以上を混合して使用してもよく、主薬の種類に応じて適切なものを選べばよい。

【0016】油性製剤には、必要によって吸収促進剤を含有することが推奨される。主薬としてポリペプチドを用いる場合の吸収促進剤として、非イオン性界面活性剤と、中鎖脂肪酸カルボン酸若しくはそのアルカリ金属塩とを組合わせたものが特に好ましいことを本発明者らは知見している（特願平2-75285号）。

【0017】上記非イオン性界面活性剤の例としては、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシアルキレン高級アルコールエーテルおよびポリオキシエチレンフェニルエーテルなどが挙げられる。そのうち特に好ましいのはポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテル【例えば Emulgen（登録商標）、花王アトラス社製】や、ポリオキシエチレン(5~30)アルキルフェニルエーテル等であり、またポリオキシエチレン(5~30)アルキルフェニルエーテルとしては、ポリオキシエチレン(9)オクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(30)オクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(10)ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(15)ノニルフェニルエーテルおよびポノオキシエチレン(20)ノニルフェニルエーテル等があり、とりわけ好ましいのは、ポリオキシエチレン(9)オクチルフェニルエーテル【例えばノニデット(Nonidet) P-40（登録商標）シグマ社製】等が例示される。尚、本発明は例示したものに限定される訳ではない。

【0018】一方、中鎖脂肪酸カルボン酸の例としては、炭素数6~16の直鎖状若しくは分岐状であって、且つ飽和若しくは不飽和の脂肪酸カルボン酸が使用されるが、もっとも代表的なものとしては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸およびパルミチン酸等の中鎖脂肪酸塩が挙げられ、これらのアルカリ金属塩としてはナトリウム塩やカリウム塩が代表的である。これらのうち特に好ましいのは、カプリン酸ナトリウムである。尚吸収促進剤の中鎖脂肪酸カルボン酸と非イオン性界面活性剤の比率は、1:1~1:1000程度が好ましい。これは吸収促進効果があり、且つ粘膜刺激性もほとんど認められない範囲である。

【0019】また油性製剤には必要によっては動物性または植物性タンパク質を含有させる様にしてもよい。上記各タンパク質は、必須不可欠の成分というのではなく、生理学的に活性なポリペプチドまたはその誘導体が微量の場合にポリペプチドの安定剤として使用される。

【0020】本発明で併用することのあるポリペプチド安定性向上用のタンパク質は、医薬として既に用いられているものの中から選択するのが好ましい。尚、動物性タンパク質を使用する場合の好ましい例としては、アルブミン（たとえばウシ血清アルブミン、ヒト血清アルブミン等）、カゼインおよびゼラチン等が挙げられ、中でもアルブミンが特に好ましい。また、植物性タンパク質の例としては、グルテン、ゼイン、大豆タンパク質などが挙げられる。動物性タンパク質または植物性タンパク質は単独で用いることもできるし、動物性タンパク質と植物性タンパク質を適当な割合で組合わせて用いることもできる。

【0021】本発明の下部消化管崩壊経口製剤の剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤等各

種のものが含まれるが、各剤形の製剤を調製するには下記の様にして行なう。

【0022】カプセル剤を調製するには、少なくとも主薬および油性基剤を用いて油性基剤を調製し、この製剤をキトサン-セルロース系基剤を含む材料からなるカプセル殻中に封入すればよい。また錠剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤または散剤を調製するには、少なくとも主薬および油性基剤を賦形剤、結合剤等の適当な添加剤とともに十分に混合し、乾燥させ、必要なら滑沢剤等の他の添加剤を加え、最終の混合物を打錠機により打錠して錠剤や丸剤にするか粉碎して散剤にしたり、或は更に顆粒剤や細粒剤に調製し、その外層をキトサン-セルロース系基剤を含む材料でコーティングする。

【0023】本発明の下部消化管崩壊製剤を経口投与すると、製剤は未崩壊のまま下部消化管まで到達してそこで崩壊し、主薬は下部消化管の粘膜を通して有効に吸収され、その特徴的な生理学的活性を示す。次に油性製剤の調製例を示す。

(A) 大豆油 1 g
ステアリンアルコール 0.5 g
ヒトカルシトニン 1 mg
牛血清アルブミン 3 mg
NP-40 10 mg
(B) ヒトカルシトニン 1 mg
牛血清アルブミン 3 mg
NP-40 10 mg
ウイテップゾール 1 g

【0024】尚ヒトカルシトニンは、例えば0.1 M酢酸溶液100μlに1mgを溶解したものを使用した。また牛血清アルブミンは、30mg/mlのものを100μl添加した。更にウイテップゾールは、 $C_{17}H_{33}COOH$ （ラウリン酸）から $C_{17}H_{33}COOH$ （ステアリン酸）までの飽和脂肪酸のモノ・ジトリグリセリドの混合物である。

【0025】

【実施例】前記調製例(B)で示した油性製剤を作製し、これをキトサン-セルロース系基剤を用いた自作の硬カプセルに充填した。尚上記硬カプセルの吸水による膨化は5~10%程度である。対照として、下記組成の製剤を調製し、同様に硬カプセルに充填した。

(対照製剤)

ヒトカルシトニン 10 mg
牛血清アルブミン 3 mg
乳糖 1 g

【0026】これらのカプセル製剤を、0.25%トリプシン液(pH7.6)に37℃で10時間浸漬し、製剤中のカルシトニンの安定性を調査した。尚トリプシンは自己分解によって活性が低下するので、3時間おきに新鮮なトリプシン液に交換し、活性を常に70~80%維持できる様にした。

【0027】トリプシン処理前後のカルシトニン量を、高速液体クロマトグラフィにより定量したところ、下記表1に示す結果が得られた。

【0028】

【表1】

製 剤	カルシトニン量 (μg/ml)	
	トリプシン処理前	トリプシン処理後
対照製剤	106 (100%)	22 (20%)
油性製剤	104 (100%)	96 (92%)

【0029】表1から明らかな様に、油性製剤とした場合は、トリプシン処理によるカルシトニンの分解はほとんど認められず、きわめて安定であることがわかる。

【0030】カルシトニンをラットに投与すると、血清カルシウム値が低下することが知られている。そこで上述のトリプシン処理した油性製剤から、0.3%牛血清アルブミン含有0.1 M酢酸溶液にてカルシトニンを抽出し、5μg/ml（処理前の量から換算）のカルシトニン溶液を調製した。これを雄性ラット（4周令、体重95~125g）に1μg/100g・体重となる様に筋肉内投与し、血清カルシウム値の減少率を調べた。その結果を表2に示す。尚表2には、カルシトニン標準液、およびトリプシン処理していない製剤からカルシトニンを抽出した溶液（いずれも他の条件は同じ）を用いて行なった結果についても示した。表2から明らかな様に、油性製剤中のカルシトニンはトリプシン処理を行なった後でも十分な生理活性を有しているのがわかる。

【0031】

【表2】

		血清カルシウム値減少率 (%)
カルシトニン標準液		28.8 ± 3.9 (100%)
未 処 理	0 時間後	31.7 ± 3.0 (118%)
	3 時間後	27.2 ± 6.4 (101%)
	10 時間後	30.4 ± 3.6 (103%)
トリプシン処理	3 時間後	31.3 ± 2.9 (116%)
	10 時間後	30.1 ± 0.9 (112%)

【0032】

【発明の効果】本発明は上記の様に構成されており、経口投与された後主薬が安定な形態で下部消化管内で崩壊

し、主薬が下部消化管で最も有効に薬理作用を示すことのできる様な形態に製剤化した下部消化管崩壊経口製剤が得られた。

フロントページの続き

(72)発明者 桃山 正敏
香川県大川郡大内町三本松1278-1

(72)発明者 藤井 尊
徳島県鳴門市撫養町木津1093